Land Biblioteket

AUS DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK HEIDELBERG
(DIREKTOR: PROFESSOR H. RUNGE)

15 MAR 1939 LIBRARY

METHODE ZUR PRÜFUNG WEHENERREGENDER SUBSTANZEN AN DER SCHEIDE DES KANINCHENS

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPRECHT-KARL-UNIVERSITÄT ZU HEIDELBERG

VORGELEGT VON

WALTER BECK
AUS HOF/SAALE

1938

DRUCK DER UNIVERSITÄTSDRUCKEREI H. STÜRTZ A.G., WÜRZBURG

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg

Referent und Dekan: Prof. Dr. *H. Runge*

Tag der Promotion: 22. Juli 1937

Sonderdruck aus „Archiv für Gynäkologie", 167. Band, 2. Heft

Meiner lieben Mutter

Methode zur Prüfung wehenerregender Substanzen an der Scheide des Kaninchens*.

Erste Mitteilung.

Von

W. Beck.

Mit 8 Textabbildungen.

Die meisten Methoden, welche für die Prüfung uteruserregender Substanzen verwendet werden, arbeiten am ausgeschnittenen, in Thyrodelösung aufgehängten Organ. Hierbei hat man zwar auf der einen Seite sehr saubere Versuchsbedingungen, auf der anderen Seite löst man aber von vornherein das Organstück aus seinen natürlichen Verbindungen und schafft so Verhältnisse, welche sich nur mit einer gewissen Reserve auf den Organismus übertragen lassen. So ist es natürlich, daß seit langem Versuche der verschiedensten Art gemacht sind, um die Bewegungen des Uterus in situ zu studieren. Die Methoden, welche hier angegeben wurden, sind durchweg sehr kompliziert. Ein blutiger Eingriff in tiefer Narkose mit Eröffnung der Bauchhöhle ist notwendig. Die Störungsmöglichkeiten durch mechanische Reizung, Abkühlung und vieles andere, sind sehr große. So war es als ein großer Fortschritt zu bezeichnen, als *Reynaulds* (1930) seine Methode angab, bei der er in einer Laparotomie die Portio des Kaninchens von der Scheide löste und in die Bauchdecke einnähte. Er konnte nunmehr am nicht narkotisierten Tier einen Ballon in den Uterus einführen und die Bewegungen des Uterus studieren. *Reynaulds* hat mit seiner Methode eine große Anzahl aufschlußreicher Untersuchungen über die Wirkung uteruserregender Mittel unter dem Einfluß von Hormonen gemacht.

Seine Methode ist technisch nicht allzu schwer durchführbar. Der eine von uns *(Runge)* hat gemeinsam mit *Busse* 1931 die Methode nachgeprüft und die damals vorliegenden Ergebnisse bestätigt. Schon damals fiel uns auf, daß die *Scheide* des Kaninchens ein im Vergleich zum Uterus sehr voluminöses Organ ist. Sie ist beim geschlechtsreifen Kaninchen, das einmal geboren hat, gut fingerlang. Sie hat eine kräftige Längs- und Quermuskulatur. Beobachtet man sie bei der offenen Bauchhöhle, so sieht man, wie regelmäßig über sie peristaltische Kontraktionen ablaufen, die an der Portio ansetzen und gegen den Scheidenausgang hinlaufen. Diese Kontraktionen werden noch besser sichtbar, wenn man die Scheide etwas mit Flüssigkeit durch einen Ballon auffüllt.

Busse und *Runge* haben sodann in bisher nicht veröffentlichten Untersuchungen nach der *Reynaulds*schen Methode einen Ballon in den

* In Zusammenarbeit mit *H. Runge* und *E. Hunt*.

Uterus eingelegt und gleichzeitig einen zweiten in die Scheide gebracht. Registriert man diese Bewegungen, so sieht man, daß sie gleichsinnig verlaufen. Spritzt man Hypophysenextrakte, so findet sich, daß beide Organe sich gleichsinnig kontrahieren.

Die Untersuchungen mußten seinerzeit wegen Ortswechsels abgebrochen werden. Eine Mitteilung hierüber findet sich daher lediglich in der Monographie *Claubergs* über die Sexualhormone. Wir haben seinerzeit mit ihm in einem Laboratorium gearbeitet und ihm die Erlaubnis gegeben, unsere Versuche in seinem Buche zu erwähnen.

Daß die Scheide des Kaninchens peristaltische Bewegungen ausführt, welche gleichsinnig mit denen des Uterus verlaufen, ist eine Angelegenheit, die schon bei theoretischer Überlegung sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, weil ohne aktive Kontraktionen der Scheide die Geburt der Jungtiere überhaupt nicht denkbar ist. Die Geburt geht ja so vor sich, daß sich durch peristaltische Bewegungen des Uterus ein Tier nach dem anderen in die Scheide hineinschiebt. Die Scheide beim graviden Tier ist aber so voluminös, daß das Geburtsobjekt bequem von ihr aufgenommen werden kann, und seine Weiterbeförderung nur denkbar ist, wenn gleichzeitig peristaltische Bewegungen von seiten der Scheide erfolgen. Abb. 1 zeigt die Scheide und Uterus eines Tieres mit einer Gravidität von 8 Tagen.

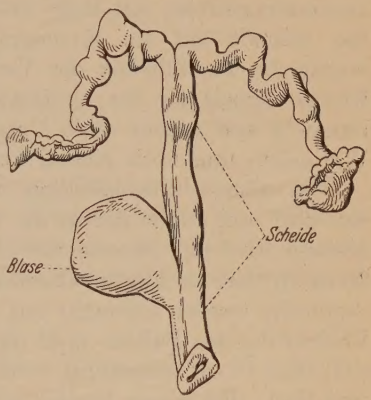

Abb. 1.

Die Möglichkeit, sich bei der Prüfung wehenerregender Substanzen anstatt des Uterus der Scheide zu bedienen, schien uns der weiteren Prüfung wert, und zwar deshalb, weil diese Methode sich ohne blutige Operation ausführen läßt. Es gelingt leicht, beim Kaninchen durch den Scheideneingang einen Ballon einzuführen, ihn mit Wasser zu füllen und nunmehr mit der Ballonmethode Wehen zu registrieren. Wir hatten dabei im Auge, eine Methode zu schaffen, die die sehr komplizierte *Reynaulds*sche abzulösen imstande ist. Wie groß das Bedürfnis nach einer solchen Methode ist, zeigen die auch nach anderer Richtung immer wiederholten Versuche. Wir erinnern hier an die Arbeiten *Schübels*, der einen Ballon in den Uterus der puerperalen Katze einführt. *Schübel* hat hier zwar besonders schöne Resultate gezeigt; seine Methode ist aber an die verhältnismäßig kurze Zeit des Puerperiums geknüpft und bedient sich dazu noch eines im Vergleich zum Kaninchen immerhin schwieriger erreichbaren Tieres.

Maßgebend für den Ausbau dieser Methode waren fernerhin noch folgende Überlegungen. Es fehlt bisher an einer Methode zur Prüfung

von Flüssigkeiten, in welchen man wehenerregende Stoffe vermutet, also z. B. Blut, Urin, Fruchtwasser. Das ausgeschnittene Muskelpräparat ist hierfür nicht geeignet, weil hier zu viele Störungsmöglichkeiten liegen. Notwendig ist hier vielmehr das ganze Tier. Uns schwebte also vor, eine Methode zu schaffen, die etwa so wie der Allan Doisy-Test erlaubt, den biologischen Nachweis wehenerregender Substanzen zu führen und hiermit vor allem von dieser Seite aus dem Problem des Geburtseintritts näherzukommen.

Runge und *Busse* hatten schon 1933 in Greifswald eine Apparatur zusammengestellt, mit Hilfe welcher über einen Ballon die Bewegungen der Scheide auf ein Kymographion übertragen werden. Auch hier wurde die Fortführung der Versuche durch die verhältnismäßig kurzfristige Arbeit an der Greifswalder Klinik unterbrochen, so daß wir nunmehr erst erneut diese Untersuchungen wieder aufnehmen können. Wir geben nun noch einmal kurz unsere Versuchsanordnung:

Ein dünner Gummiballon, der an einem Druckschlauch befestigt ist, wird von außen her in die Scheide des Kaninchens tief eingeführt. Sodann wird das System mit Wasser aufgefüllt. Ein Druck von etwa 20 cm Wasser ist hierfür ausreichend. Die Schwankungen des Füllungszustandes werden nunmehr auf ein Kymographion übertragen. Bei der Einführung des Ballons muß darauf geachtet werden, daß er möglichst tief, etwa 15 cm, eingeführt wird, damit er über dem knöchernen Beckenring liegt. Bei dieser Versuchsanordnung lassen sich die Kontraktionen der Blase, des Darmes als Störfaktoren weitgehend ausschalten. Auch die Bauchpresse fällt in Narkose als Störfaktor fort. Allerdings beobachteten wir stets dann das Einsetzen der Bauchpresse, wenn auf erregende Mittel sehr kräftige Kontraktionen der Scheide eintraten. Als Material haben wir zunächst geschlechtsreife Tiere benutzt.

Unser Wunsch, möglichst ohne Narkose zu arbeiten, wurde zunächst nicht durchgeführt. Die Störungsmöglichkeiten, welche durch Reaktion der Tiere bei Injektionen und bei Berührungen entstehen, sind zu große. Die Möglichkeit, die Methode mit Vorsicht und Geduld auch am nichtnarkotisierten Tier anzuwenden, besteht aber durchaus. Als Narkose haben wir Äthertropfnarkose, Avertin und Urethan verwendet. Die letzte hat sich uns am besten bewährt.

Empfehlenswert ist, für die Untersuchungen Tiere zu nehmen, die bereits einmal geboren haben. Die Einführung des Ballons gelingt zwar auch bei virginellen Tieren; man gleitet aber hierbei gelegentlich einmal mit dem Schlauch in die Blase. Die Verhältnisse am Kaninchengenitale werden in der beiliegenden Abbildung gezeigt. In der Abbildung sieht man, daß die Blase seitlich vor dem unteren Drittel der Scheide liegt und in die Scheide ausmündet.

Von den mehr als 300 Versuchen, die wir mit Hilfe der Methode seit etwa einem Jahre unternommen haben, sollen im folgenden

diejenigen Erwähnung finden, welche eine Grundlage für die vorgenannte Fragestellung geben können.

Es war zunächst notwendig, Beziehungen zum Funktionszustand des Ovariums zu finden. Wir haben daher von 8 Versuchen bei verschiedenen Tieren in 4 Fällen die Ovarien nach Abschluß des Versuches exstirpiert, um so objektive Grundlagen für die Funktion zu haben. Abb. 2 gibt ein typisches Beispiel. Man sieht, daß hier die Scheide

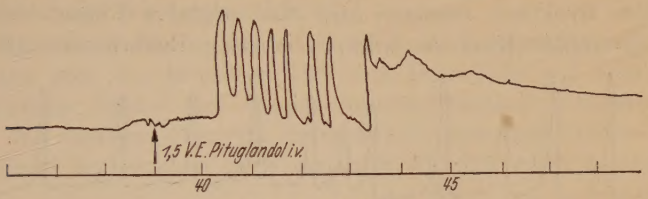

Abb. 2. Follikelphase.

nach Einführung des Ballons ganz ruhig liegt. Auf Injektion von 1,5 V.E. Pituglandol tritt eine Welle lebhafter Kontraktionen ein. Sodann bleibt eine Tonuserhöhung, die langsam abklingt. Nach 40 Min. langer Ruhelage Wiederholung des Versuches. Die Wirkung ist hier die gleiche.

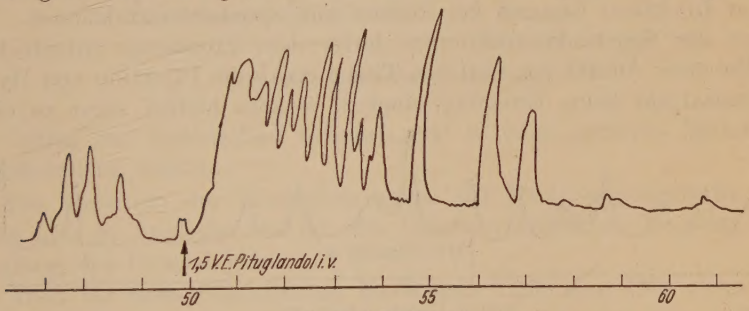

Abb. 3. Follikelphase.

Die Ovarien zeigen im vorliegenden Falle ausschließlich kleine wachsende Follikel.

In anderen, ebenfalls der Follikelphase angehörigen Fällen finden sich von vornherein unregelmäßige Spontankontraktionen. Auch hier wirkt Hypophysenextrakt in gleicher Weise prompt. Auffallend war allerdings hier, daß der Erregung stets eine längere Erschlaffung folgte Und auffallend war weiter, daß die zweite und die dritte Hypophysenextraktinjektion nicht mehr im gleichen Sinne wirkte, sondern daß hier kaum noch Erregung oder sogar eine Erschlaffung eintrat. Abb. 3 zeigt ein derartiges Bild: Prompte Erregung und Tonuserhöhung nach 1,5 V.E. Pituglandol. Nach gut 5 Min. ist die Erregung verklungen, und nun folgt eine Phase vollkommener Ruhe. Eine nun wiederholte Injektion der gleichen Dosis Pituglandol ergibt überhaupt keine sichere Erregung mehr.

Unter den so verlaufenden Fällen verfügen wir ebenfalls über das histologische Bild eines Ovariums. Einwandfrei geht daraus hervor, daß es sich nur um Follikel handelte. Wollte man einen Vergleich mit dem vorgenannten Präparat anstellen, könnte man sagen, daß die Follikel vielleicht größer und bereits kurz vor der Reife standen.

Die Reaktion der Vagina des Kaninchens auf Vollextrakt der Hypophyse zeigt also zwei Typen: Einmal immer wiederholte prompte und gleichartige Reaktion, zweitens aber eine negative Phase, welche anfänglich prompter Reaktion folgt. Die erste Reaktionsart (Erregung

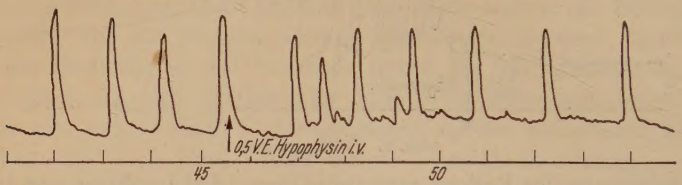

Abb. 4. Corpus luteum-Phase.

auch nach wiederholter Injektion) findet sich häufiger bei Organen ohne Spontankontraktionen, die zweite Form (Erschlaffung bei wiederholter Injektion) dagegen bei solchen mit Spontankontraktionen. Die Phase der Spontankontraktionen dürfte dem Prooestrus entsprechen.

Bei einer Anzahl von weiteren Tieren ergab die Injektion von Hypophysenextrakt keine Erregung, sondern es kam hierbei sogar zu einer

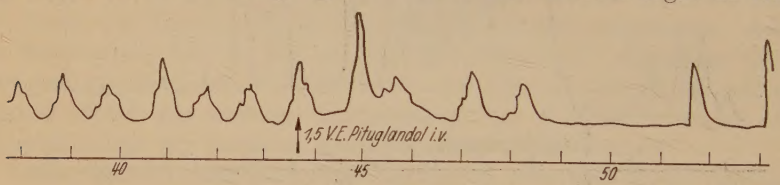

Abb. 5. Corpus luteum-Phase.

kürzer oder länger dauernden Erschlaffung. Wir haben 3 derartige Fälle im Versuch gehabt, von denen wir in der Lage waren, die Ovarien zu untersuchen.

Abb. 4 zeigt den ersten derartigen Fall: Regelmäßige Spontankontraktionen, welche nach Injektion von 1,5 V.E. Hypophysin unterbrochen werden, um dann — in allerdings längeren Pausen — wieder aufzutreten. Im vorliegenden Falle ergaben die Ovarien frische Corpora lutea.

Den gleichen Effekt zeigt auch Abb. 5: Auch hier keine sichere Erregung, wenn auch eine Kontraktion 1 Min. nach Injektion von Pituglandol etwas höher erscheint. Sehr charakteristisch ist wieder die der Pituglandol folgende Erschlaffung. Im vorliegenden Falle fanden sich Corpora lutea, die bereits etwas weiter in Organisation begriffen waren. In einem dritten Fall mit histologischer Kontrolle war der Effekt der gleiche.

Es handelt sich hier durchweg um Tiere, die bereits lange Zeit isoliert gehalten waren. Trotzdem fand sich histologisch und biologisch in ihnen eine Corpus luteum-Phase. Diese Beobachtung spricht für die von uns auch sonst beobachtete Tatsache, daß Corpora lutea auch ohne Kohabitation vorkommen können. Die Aufhebung der Hypophysenextraktwirkung durch Corpus luteum verläuft also an der Vagina des Kaninchens in genauer Analogie mit den Effekten, die *Knaus* am Kaninchenuterus beschrieben hat.

Die klarste Anordnung ergibt sich in dieser Fragestellung aber natürlich, wenn man das brünstige Tier zum Bock läßt und nunmehr mit dem sicheren Beginn der Corpus luteum-Phase die Untersuchungen macht. Wir verfügen über eine ganze Anzahl derartiger Untersuchungen, die in genau der gleichen Linie verlaufen wie die vorher beschriebenen.

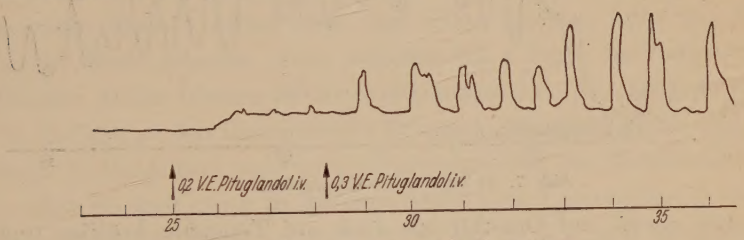

Abb. 6. 8 Tage nach Kastration.

Sie sollen aus technischen Gründen erst in einer späteren Mitteilung veröffentlicht werden.

Die Reaktion der Kaninchenvagina auf Hinterlappenextrakt verläuft also in Analogie mit der des Uterus verschieden, je nach dem Stadium des Ovarialzyklus.

Auch bei isoliert gehaltenen Kaninchen kann man keineswegs mit Sicherheit darauf rechnen, daß diese nicht in einer Corpus luteum-Phase stehen. So liegt in dieser verschiedenartigen Funktion des Ovariums also eine Quelle der Unsicherheit. Wir sind aus diesem Grunde dazu übergegangen, am kastrierten Tier zu arbeiten und haben hier, wie erwartet, gefunden, daß seine Reaktion wesentlich zuverlässiger ist.

Abb. 6 bringt die Reaktion 8 Tage nach der Kastration. Wir sehen eine quantitative Reaktion auf Pituglandol mit Rückgang von der Ruhelage zu regelmäßiger rhythmischer Funktion. 24 Tage nach der Kastration zeigt das gleiche Tier, wie Abb. 7 aufweist, eine noch stärkere Reaktion. Man kann bei kastrierten Tieren innerhalb mehrerer Wochen nach der Kastration beliebig oft und mit der gleichen Sicherheit die vorgenannten Effekte zeigen. Nur nach längerer Zeit tritt eine Atrophie der Vagina ein. Hier empfiehlt es sich, von Zeit zu Zeit durch Follikelhormon vorzubeugen. Unter verschiedenen Arten der Darreichung hat sich uns hier die Gabe von 100 M.E. 1 und 2 Tage vor dem Versuch als

ausreichend erwiesen. Wie Abb. 8 zeigt, tritt bei so vorbehandelten Tieren eine sichere und kräftige Reaktion auf Pituglandol ein.

Selbstverständlich haben wir in vielen anderen Untersuchungen nicht nur Vollextrakte der Hypophyse, sondern auch die beiden Komponenten des Hinterlappenhormons geprüft. Hierüber sei hier nur so viel

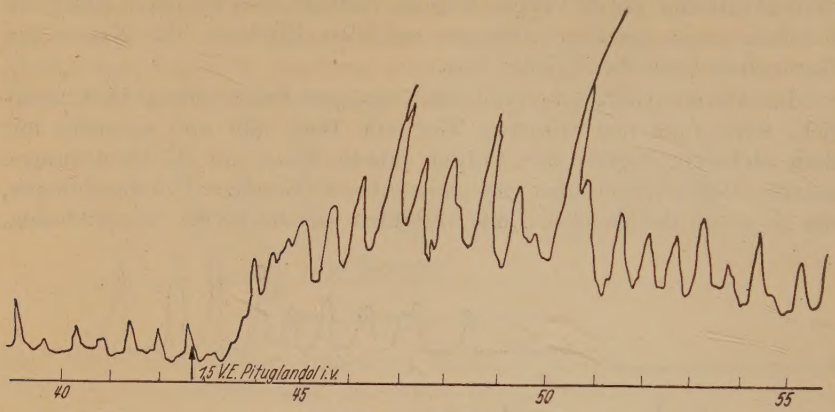

Abb. 7. 24 Tage nach Kastration.

gesagt, daß sowohl auf Orasthin als auch auf Tonephin kräftige und gleichmäßige Reaktionen zu erzielen sind. Als gleichmäßigsten Test für die Ansprechbarkeit der Scheide überhaupt hat sich uns in letzter

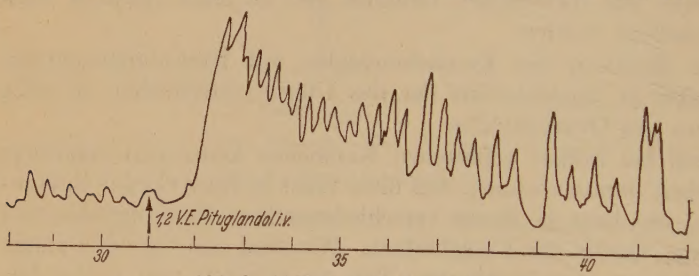

Abb. 8. 44 Tage nach Kastration.

Zeit immer mehr eine Dosis von 0,2 ccm eines Orasthins mit einem Gehalt von 3 V.E. im Kubikzentimeter erwiesen. Auch hierüber wird später zu berichten sein.

Zusammenfassung.

Die Arbeit berichtet über eine Methode, bei welcher mittels eines in die Vagina des Kaninchens eingeführten Ballons Reaktionen aufgezeigt werden, welche gleichförmig mit denen des Uterus verlaufen.

Die Methode ist einfach und unblutig. Sie ist geeignet als Test für fraglich uteruserregende Substanzen.

Lebenslauf.

Am 25. April 1912 wurde ich, *Walter Beck,* als Sohn des Möbelgeschäftsinhabers Alfred Beck und seiner Ehefrau Anna geb. Weidner in Hof/Saale geboren. Dort besuchte ich 4 Jahre die Volksschule und bis zum Abitur (Ostern 1931) die Oberrealschule. Anschließend studierte ich Medizin an den Universitäten Erlangen, München, Berlin und Heidelberg. In Heidelberg legte ich im November 1936 das Medizinische Staatsexamen ab, fertigte als Medizinalpraktikant der Universitäts-Frauenklinik die vorliegende Arbeit an und bestand am 22. Juli 1937 die Promotionsprüfung.